

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/011454 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 401/06

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002306

(22) Date de dépôt international : 22 juillet 2003 (22.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/09334 23 juillet 2002 (23.07.2002) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: BACQUE, Eric; 123, allée de la Clairière, F-91190 Gif sur Yvette (FR). MALLERON, Jean-Luc;

91, allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). MIGNANI, Serge; 14, avenue de Robinson, F-92290 Chateaufort (FR). TABART, Michel; 3, rue Paul Langevin, F-91290 La Norville (FR).

(74) Mandataire : DAVID, François; Aventis Pharma S.A., 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).

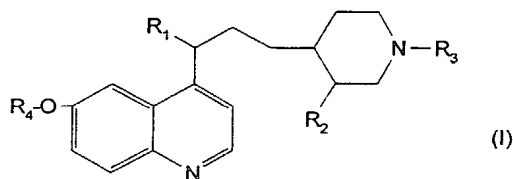
(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC, SG, SK, TN, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND INTERMEDIATES AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES DE QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, PROCEDE ET INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET COMPOSITIONS LES RENFERMANT



(57) Abstract: The invention concerns quinolyl propyl piperidine derivatives of general formula (I), wherein: R₁ is NH₂, alkylamino, dialkylamino, hydroxyamino, alkyl alkoxyl amino or alkoxylamino, R₂ is a carboxy, carboxymethyl or hydroxymethyl radical, R₃ is C₁-C₆ alkyl substituted by phenylthio itself capable of bearing 1 to 3 substituents [selected among halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, COOH, alkoxycarbonyl, CN and NH₂], by cycloalkylthio (3 to 7 members), or by heteroarylthio (5 to 6 members) comprising 1 to 4 heteroatoms selected among N,

S and O and optionally itself substituted [by halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alkoxycarbonyl, CN or NH₂] or R₃ is propargyl substituted by phenyl itself capable of bearing 1 to 3 substituents [selected among halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, COOH, alkoxycarbonyl, CN and NH₂], or substituted by cycloalkyl containing 3 to 7 members or substituted by heteroaryl of 5 to 6 members comprising 1 to 4 heteroatoms selected among N, O or S and optionally itself substituted [by halogen, OH, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alkoxycarbonyl, CN or NH₂], and R₄ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ alkenyl-CH₂-, alkynyl-CH₂-, cycloalkyl or cycloalkyl alkyl, in their diastereoisomeric forms or their mixtures, as well as their salts. Said novel derivatives are particularly interesting antimicrobial agents.

(57) Abrégé : Dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) dans laquelle R₁ est NH₂, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino, alcoyl alcoyloxy amino ou alcoyloxyamino, R₂ est un radical carboxy, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle, R₃ est alcoyle (1 à 6C) substitué par phénylthio pouvant lui même porter 1 à 3 substituants [choisis parmi halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, CF₃, OCF₃, COOH, alcoyloxy-carbonyl, CN et NH₂], par cycloalcoylthio (3 à 7 chaînons), ou par hétéroarylthio (5 à 6 chaînons) comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, S et O et éventuellement lui même substitué [par halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alcoyloxy-carbonyl, CN ou NH₂] ou R₃ est propargyle substitué par phényle pouvant lui même porter 1 à 3 substituants [choisis parmi halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, CF₃, OCF₃, COOH, alcoyloxy-carbonyl, CN et NH₂], ou substitué par cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi N, O ou S et éventuellement lui-même substitué [par halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, CF₃, OCF₃, =O, COOH, alcoyloxy-carbonyl, CN ou NH₂], et R₄ est alcoyle (1 à 6C), alcényl-CH₂-, alcynyl-CH₂- (3 à 7C), cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyl, sous leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels. Ces nouveaux dérivés sont des agents antimicrobiens particulièrement intéressants.



WO 2004/011454 A2



FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

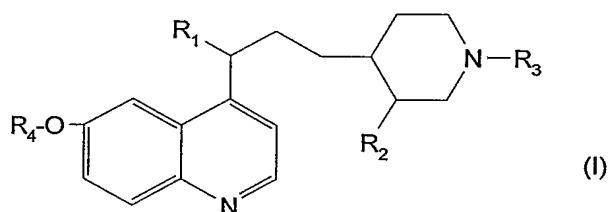
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

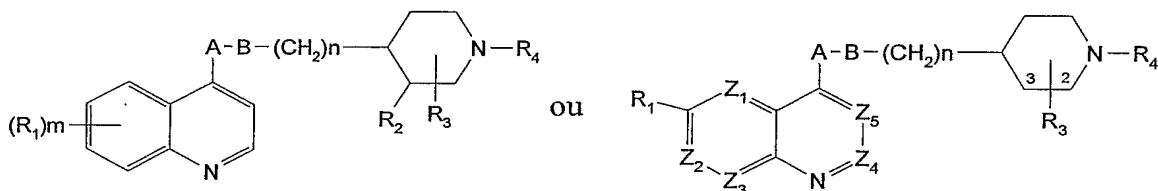
**DERIVES DE QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, PROCEDE ET
INTERMEDIAIRES DE PREPARATION ET COMPOSITIONS LES
RENFERMANT**

La présente invention concerne des dérivés de quinolyl propyl piperidine de formule
générale :



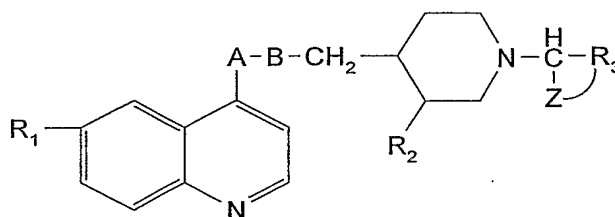
qui sont particulièrement actifs comme agents antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl piperidine antimicrobiens, de formule générale :



dans laquelle le radical R_1 est notamment alcoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcényloxycarbonyle, alcénylcarbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle ..., R_4 est un groupe $-CH_2-R_5$ pour lequel R_5 est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyl, NR_{11} , CR_6R_7 pour lequel R_6 et R_7 représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcényle, alcénylcarbonyle, hydroxy, amino, et Z_1 à Z_5 sont N ou CR_{1a} pour lequel R_{1a} est H ou R_1

Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinoléine utiles comme cardiovasculaires, répondant à la formule générale :



dans laquelle A-B est -CH₂-CH₂-, -CHOH-CH₂-, -CH₂-CHOH-, -CH₂-CO- ou -CO-CH₂-, R₁ est H, OH ou alcoyloxy, R₂ est éthyle ou vinyle, R₃ est notamment alcoyle, hydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylcoyle ou diphenylcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, benzoyl ou benzoylcoyle éventuellement substitué, hétéroaryle ou hétéroarylcoyle éventuellement substitué et Z est H ou alcoyle ou forme avec R₃ un radical cycloalcoyle.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels :

R₁ est un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino, alcoyloxyamino ou alcoyl alcoyloxy amino,

R₂ représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle,

R₃ représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino], par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétéroarylthio de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et éventuellement lui même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino] ou R₃ représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano et amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis

parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], et

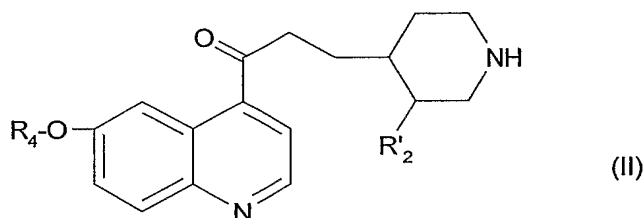
5 R_4 représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényle- CH_2 - ou alcynyle- CH_2 - dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle dont la partie cyclique contient 3 à 8 chaînons,

sous leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges et/ou sous leurs formes cis ou trans, ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

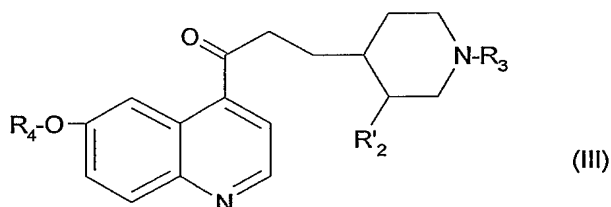
10 Il est entendu que dans la formule générale ci-dessus, les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf mention spéciale, 1 à 4 atomes de carbone

Dans la formule générale ci-dessus, lorsque R_3 porte un substituant hétéroaryle, ce dernier peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, 15 imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle. Il est également entendu que dans la définition de R_3 le radical alcoyle substitué ne porte qu'un seul radical cyclique.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R_3 sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule 20 générale :

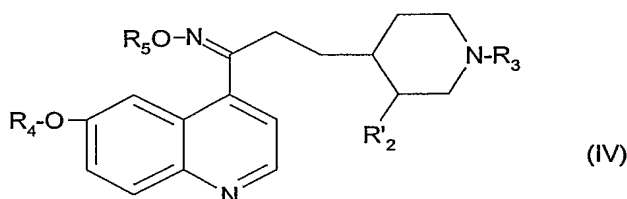


dans laquelle R_4 est défini comme précédemment, et R'_2 représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégés, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel R'_2 , R_4 et R_3 sont définis comme précédemment,

suivie de la transformation du radical oxo en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel R'_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle,

puis, le cas échéant, suivi de la réduction du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R_5 est un atome d'hydrogène en amine, et éventuellement de la transformation en une amine monoalcoylée ou dialcoylée, ou suivi de la réduction du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R_5 est un atome d'hydrogène en hydroxylamine, ou pour lequel R_5 est alcoyle en alcoyloxyamine,

puis, le cas échéant, de la transformation du dérivé obtenu pour lequel R_1 est alcoyloxyamino par alcoylation, en dérivé pour lequel R_1 est alcoyl alcoyloxy amino,

puis suivie de la transformation de R'_2 en un radical carboxy ou carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, suivie de la réduction du radical carboxy ainsi obtenu ou du radical carboxy protégé que peut représenter R'_2 en un radical hydroxyméthyle et éventuellement de la transformation de celui-ci en un radical carboxyméthyle selon les méthodes habituelles,

et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R_3 sur la pipéridine s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyloxy, un radical trifluorométhylsulfonyloxy ou p.toluènesulfonyloxy, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. Eventuellement la réaction peut être effectuée en présence d'un iodure alcalin (iodure de sodium ou de potassium par exemple).

De préférence, on fait agir un dérivé pour lequel X est un atome de brome ou d'iode.

Lorsque R_3 représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle, il peut être aussi préférable de condenser un halogénure de propargyle, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle.

Dans cette alternative, l'addition de la chaîne propargylique s'effectue au moyen de bromure de propargyle, dans les conditions énoncées ci-dessus pour R_3 en présence ou non d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de sodium.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un radical phényle ou hétérocyclyle, la réaction s'effectue par action d'un halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en présence de triéthylamine, en milieu anhydre, éventuellement sans solvant ou dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un groupement cycloalkyle, la réaction s'effectue par action d'un organolithien comme le n.butyllithium ou le tert-butyllithium sur le dérivé propargylique obtenu précédemment, en milieu anhydre dans un éther comme par exemple le tétrahydrofurane à une température comprise entre -78 et 0°C, puis action d'une cycloalkanone suivi de la désoxygénation de l'alcool intermédiaire selon les méthodes classiques.

Il est entendu que, lorsque les radicaux alcoyle représentés par R_3 portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés

après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, *Protective Groups in Organic Chemistry*,
5 Plenum Press (1973).

Le radical carboxy protégé représenté par R'_2 peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthylique, benzylique, tertibutylique, ou bien les esters d'allyle ou de phénylpropyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la
10 réaction. Dans ce cas le produit de formule générale (II) mis en oeuvre porte un radical $R'_2 = \text{carboxy}$.

La transformation du radical oxo en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino s'effectue par action d'hydroxylamine (chlorhydrate d'hydroxylamine par exemple) ou d'alcoyloxyamine, éventuellement sous forme de chlorhydrate, dans un solvant tel que
15 la pyridine ou un alcool (tel que le méthanol ou l'éthanol par exemple) et en présence d'une base azotée telle que la triéthylamine ou la pyridine à une température comprise entre 0 et 60°C.

La réduction en amine s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent réducteur comme par exemple
20 un hydrure (borohydrure alcalin : borohydrure de sodium ou de potassium par exemple ou hydrure d'aluminium et de lithium) en présence ou non d'oxyde de molybdène, en opérant de préférence sous atmosphère inerte (azote ou argon par exemple), dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple) ou un solvant chloré (par exemple dichlorométhane) à une
25 température comprise entre -10 et 40°C.

La réduction en hydroxylamine ou en alcoyloxyamine s'effectue notamment en présence d'un acide organique (acide carboxylique comme par exemple l'acide acétique), par action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure choisi
30 parmi le triacétoxy-borohydrure de sodium (éventuellement préparé in situ) ou le cyanoborohydrure de sodium, de préférence sous atmosphère inerte (azote ou argon par exemple), dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple) ou un solvant chloré (par exemple dichlorométhane) à une température comprise entre -30 et +40°C.

La transformation du radical amino représenté par R_1 en un radical alcoylamino ou dialcoylamino s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par action d'un halogénure d'alcoyle, éventuellement en milieu basique en présence d'une base azotée comme une trialcoylamine (triéthylamine, diisopropyl éthyl amine ...), la pyridine, ou
5 en présence d'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium), dans un solvant inerte comme un amide (diméthylformamide par exemple) ou un oxyde (diméthylsulfoxyde par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La transformation du radical alcoyloxyamino représenté par R_1 en un radical alcoyl
10 alcoyloxy amino s'effectue selon la méthode décrite ci-dessus pour l'alcoylation de l'amine.

La réduction en un radical hydroxyméthyle de l'acide protégé sous forme d'un radical R'_2 en position -3 de la pipéridine s'effectue selon les méthodes habituelles connues de l'homme du métier et qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment on
15 opère par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C.

La réduction de l'acide libre peut être effectuée selon des méthodes également connues de l'homme du métier, par exemple par hydrogénation en présence d'un
20 catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium, par action d'hydroborure de sodium en présence d'acides de Lewis ou par action d'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther.

La transformation du radical hydroxyméthyle en position -3 de la pipéridine en un radical carboxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le
25 reste de la molécule, notamment elle peut être mise en oeuvre par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle ou le trichlorure de phosphore ou le tribromure de phosphore puis d'un cyanure alcalin (cyanure de potassium ou cyanure de sodium par exemple) pour préparer le dérivé cyanométhyle correspondant, suivie de l'hydrolyse du nitrile. Lorsque le radical R_1 est un radical
30 amino, il est préférable de protéger préalablement ce radical selon les méthodes connues et citées ci-avant pour R_3 . L'halogénéation peut être effectuée dans un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

La réaction du cyanure alcalin peut être mise en oeuvre dans un solvant comme le diméthylsulfoxyde, un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un éther comme par exemple le tétrahydrofurane ou un alcool comme par exemple le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

5 L'hydrolyse du nitrile s'effectue selon les méthodes classiques qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action de l'acide chlorhydrique en milieu méthanolique, à une température comprise entre 20 et 70°C, suivi de la saponification de l'ester obtenu (par exemple par l'hydroxyde de sodium dans un mélange de dioxane et d'eau), ou bien directement par action de l'acide sulfurique aqueux à une
10 température comprise entre 50 et 80°C.

L'élimination le cas échéant du radical protecteur d'acide pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R_2 est un radical carboxy, s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par hydrolyse acide ou saponification de l'ester R'_2 .

15 Notamment on fait agir la soude en milieu hydroorganique, par exemple dans un alcool comme le méthanol ou un éther comme le dioxane, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. On peut également mettre en oeuvre l'hydrolyse en milieu chlorhydrique aqueux à une température comprise entre 20 et 100°C.

20 Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) ou l'acide correspondant pour lequel R'_2 représente un radical carboxy, peut être préparé selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples ou selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet européen EP 30044 ou dans la demande internationale WO 99/37635. Les intermédiaires des dérivés de
25 quinolyl propyl pipéridine pour lesquels R_4 représente alcényl-CH₂-, alcynyl-CH₂-, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle peuvent être obtenus par analogie avec la préparation des intermédiaires pour lesquels R_4 est alcoyle, par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé de quinoléine hydroxylé en position -6.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I), (II), (III) ou (IV), ou leurs
30 intermédiaires de départ peuvent exister sous forme cis ou trans au niveau des substituants en positions -3 et -4 de la pipéridine. Les dérivés de configuration trans peuvent être obtenus à partir des dérivés de configuration cis selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635.

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Par ailleurs il est entendu que lorsque R₁ est amino éventuellement substitué, il existe
5 des formes diastéréoisomères et que les formes diastéréoisomères et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent être notamment séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être
10 transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

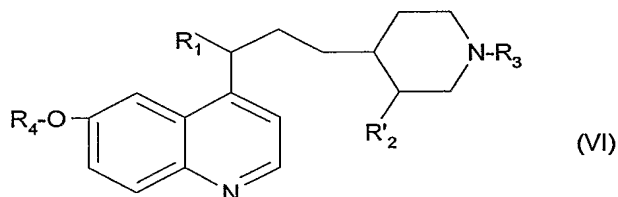
Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques
15 (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates), ou avec des dérivés de substitution de ces composés.

Certains des dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) portant un
20 radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant
25 approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium,

calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphenylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (IV) sont des dérivés nouveaux qui sont notamment utiles comme intermédiaires pour la préparation des produits selon l'invention.

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine obtenus lors de la mise en œuvre du procédé selon l'invention avant l'élimination du groupement protecteur du radical carboxy et la transformation éventuelle de celui-ci ou de sa forme protégée en un radical hydroxyméthyle, c'est à dire les dérivés de formule générale (VI)



dans laquelle R₁, R'₂, R₃ et R₄ sont définis comme précédemment, sont également des dérivés nouveaux.

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants, en particulier du fait de leur activité sur *Haemophilus influenzae*.

In vitro, sur germes gram positifs le dérivé de quinolyl propyl pipéridine illustré à l'exemple ci-après s'est montré actif à une concentration de 2 µg/ml sur *Staphylococcus aureus* AS5155 résistante à la méticilline, ainsi qu'à une concentration de 1 µg/ml sur *Streptococcus pneumoniae* 6254-01 et à une concentration de 8 µg/ml sur *Enterococcus faecium* ATCC29212 ou H983401 et sur les germes gram négatifs, ils s'est montré actif à une concentration de 0,12 µg/ml sur

Moraxella catharrhalis IPA152 et à une concentration de 2 mg/l sur *Haemophilus influenzae* Barbier ; in vivo, il s'est montré actif sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à une dose de 65 mg/kg par voie sous cutanée (DC₅₀) et par voie orale à une dose de 70 mg/kg (DC₅₀).

- 5 Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Le produit de l'exemple illustré ci-après n'a manifesté aucune toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris (2 administrations).

Parmi les produits selon l'invention, plus particulièrement intéressants sont les dérivés de quinolyl propyl pipéridine cités ci-dessous ou décrit ci-après dans la partie expérimentale :

- 10
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - 20 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
 - 25 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
 - Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
- 20 (pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- 25 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine

- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine
- 5 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- 10 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- 15 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- 20 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine
- 25 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine

- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- 5 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-10 1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- 15 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- 20 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- 25 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-diméthylamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- 5 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine
- 10 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- 15 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- 20 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-hydroxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- 25 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine

- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine
- 5 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- 10 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- 15 • (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine
- (3R,4R)-3-Hydroxyméthyl-4-[3-(R,S)-méthoxyamino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine

ainsi que leurs sels.

- 20 L' exemple suivant donné à titre non limitatif illustre la présente invention.

Exemple 1

Acide (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique.

- 25 A une solution de 0,9 g de (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 9 cm³ de dioxane, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 20°C, 1,37 cm³ de soude aqueuse 5N, puis on porte l'ensemble à une température voisine de

60°C pendant 16 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; masse 40 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes), un mélange de dichlorométhane-méthanol (80/20 en volumes), un mélange de dichlorométhane-méthanol (60/40 en volumes) et un mélange de dichlorométhane-méthanol-triéthylamine (74/25/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu obtenu est repris par 30 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré, lavé par 2 fois 20 cm³ d'éther diéthylique puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2,3 cm ; masse 25 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/05 en volumes). Les fractions renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. Le solide obtenu est repris par 25 cm³ d'oxyde d'isopropyle, filtré, lavé par 3 fois 10 cm³ de pentane, séché pour obtenir 0,304 g d'acide (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl] pipéridine-3-carboxylique.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, δ en ppm). Nous observons un mélange de diastéréoisomères dans les proportions 50/50.
de 1,35 à 1,90 (mt : 7H) ; de 2,35 à 2,90 (mt : 5H) ; 3,62 et 3,64 (2 s : 2H en totalité) ; 3,90 et 3,93 (2 s : 3H en totalité) ; de 4,55 à 4,70 (mt : 1H) ; 7,31 (mt : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 2H) ; 7,59 et 7,62 (2 d, J = 4,5 Hz : 1H en totalité) ; de 7,60 à 7,70 (mt : 1H) ; 7,92 et 7,94 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,68 et 8,70 (2 d, J = 4,5 Hz : 1H en totalité).

$(\alpha)_D^{20} = -9,5 \pm 0,4$ (dans le méthanol à 0,5 %)

(3R,4R)-1-[3-(2,3,5-Trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 2,05 g de (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-hydroxyimino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 100 cm³ de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de -5°C 1,44 g de borohydrure de sodium et 0,77 g d'oxyde de molybdène. Après 5 heures à une température voisine de 20°C le mélange est

concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; masse 30 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-triéthylamine (89/10/1 en volumes). Les fractions
5 renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,9 g de (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

10 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm). Nous observons un mélange de diastéréoisomères dans les proportions 50/50.

de 1,20 à 1,90 (mt : 7H) ; de 2,10 à 2,90 (mt : 5H) ; 3,47 et 3,50 (2 s : 3H en totalité) ; 3,58 et 3,59 (2 s : 2H en totalité) ; 3,92 et 3,93 (2 s : 3H en totalité) ; de 4,50 à 4,65 (mt : 1H) ; 7,31 (mt : 1H) ; de 7,35 à 7,50 (mt : 2H) ; de 7,60 à 7,70 (mt : 1H) ; 7,60 et 7,61 (2 d, J = 4,5 Hz : 1H en totalité) ; 7,93 et 7,94 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ;
15 8,69 et 8,70 (2 d, J = 4,5 Hz : 1H en totalité).

(3R,4R)-1-[3-(2,3,5-Trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-hydroxyimino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

A un mélange de 3,5 g (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 35 cm³
20 de pyridine, à une température voisine de 20°C, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 0,834 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le mélange est agité pendant 5 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 300 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'eau. Après un repos de
25 16 heures, le mélange est extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavé par 3 fois 100 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 3,35 g de (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-hydroxyimino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate
30 de méthyle.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ en ppm). Nous observons un mélange des deux isomères Z et E dans les proportions 60/40 ou 40/60.

de 1,30 à 1,90 (mt : 5H) ; de 2,25 à 3,00 (mt : 7H) ; 3,35 et 3,41 (2 s : 3H en totalité) ; 3,57 et 3,58 (2 s : 2H en totalité) ; 3,84 et 3,87 (2 s : 3H en totalité) ; de 7,20 à 7,70 (mt : 4H) ; 6,89 et 7,50 (2 d, J = 4,5 Hz : 1H en totalité) ; 7,97 et 7,98 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,76 et 8,77 (2 d, J = 4,5 Hz : 1H en totalité) ; 10,86 et 11,63 (2 s : 1H en totalité).

(3R,4R)-1-[3-(2,3,5-Trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 17,28 g de (3R,4R)-1-(3-prop-2-ynyl)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 173 cm³ de triéthylamine, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 4,05 g de tétrakistriphénylphosphine palladium, 0,834 g de iodure cuivreux et 7,9 cm³ de 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzène. Après chauffage pendant 2 heures à une température voisine de 80°C, le mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, dilué par 100 cm³ d'eau puis extrait par 4 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 5 fois 100 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 7 cm ; masse 600 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle. Les fractions renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 18,4 g de (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, δ en ppm) : de 1,55 à 1,95 (mt : 5H) ; 2,39 (mt : 1H) ; 2,58 (d large, J = 10 Hz : 1H) ; 2,68 (mt : 1H) ; 2,82 (mt : 1H) ; 2,91 (mt : 1H) ; 3,09 (mt : 1H) ; 3,23 (mt : 1H) ; 3,58 (s : 3H) ; 3,61 (s : 2H) ; 3,88 (s : 3H) ; 7,31 (mt : 1H) ; 7,49 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; de 7,55 à 7,65 (mt : 1H) ; 7,73 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,92 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,89 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

(3R,4R)-1-(3-Prop-2-ynyl)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 14,43 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 350 cm³ de diméthylformamide

anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 23,7 cm³ de triéthylamine et 6,35 cm³ de bromure de propargyle. Après chauffage pendant 5 heures à une température voisine de 45°C, le mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, versé sur 190 cm³ d'eau et 190 cm³ d'acétate d'éthyle puis extrait par 3 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 3 fois 250 cm³ d'eau, séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 8 cm ; masse 600 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle et un mélange d'acétate d'éthyle-méthanol (95/05 en volumes) et en recueillant des fractions de 400 cm³. Les fractions renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 17,5 g de (3R,4R)-1-(3-prop-2-ynyl)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, δ en ppm) : de 1,55 à 1,95 (mt : 5H) ; 2,30 (mt : 1H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 2H) ; 2,79 (mt : 2H) ; de 3,00 à 3,35 (mt : 2H) ; 3,17 (t, J = 2,5 Hz : 1H) ; 3,27 (d, J = 2,5 Hz : 2H) ; 3,57 (s : 3H) ; 3,90 (s : 3H) ; 7,50 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,74 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 4,5 Hz : 1H) ; 8,03 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,90 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Le (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 19,4 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(t-butyloxycarbonyl)pipéridine-3-carboxylique (teneur à 80 %) dans 355 cm³ de méthanol est refroidie à une température voisine de -30°C. On ajoute sous agitation 7,7 cm³ de chlorure de thionyle en maintenant la température entre -25 et -30°C. Après l'addition, on maintient le mélange aux environs de -30°C pendant 30 minutes, puis on laisse revenir la température aux environs de 20°C. Après agitation à température ambiante pendant 19 heures, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 30°C. Le résidu obtenu est repris par 300 cm³ d'eau additionnés de 200 cm³ de dichlorométhane, puis agité. La phase organique est décantée ; la phase aqueuse est à nouveau extraite par 200 cm³ de dichlorométhane. La solution aqueuse est amenée à pH 8 par addition progressive d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Après extraction de la solution alcaline

obtenue par 3 fois 200 cm³ de dichlorométhane, les extraits organiques réunis sont lavés par 2 fois 200 cm³ d'eau, puis séchés sur sulfate de magnésium. Après filtration

sur papier, la solution organique est concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 4,51 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

L'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-3-carboxylique peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 36 g de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine dans 54 cm³ d'acétone est refroidie à une température voisine de 0°C.

10 On ajoute en 15 minutes, sous agitation, 150 cm³ d'acide sulfurique 3 M, en maintenant la température entre 0 et 5°C. On abaisse la température au voisinage de 0°C et l'on ajoute goutte à goutte au mélange une solution de 32 g de permanganate de sodium dans 200 cm³ d'eau distillée. Le mélange réactionnel est agité 45 minutes supplémentaires à une température comprise entre 10 et 15°C, puis on laisse remonter

15 la température au voisinage de 20°C. Après agitation 3 heures à cette température, la masse réactionnelle est refroidie à une température voisine de 0°C, puis on ajoute lentement 160 cm³ de lessive de potasse à 38 % à une température inférieure à 10°C. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 10°C, le mélange est filtré. Le gâteau est repris dans 300 cm³ d'eau additionnés de 15 cm³ de lessive de potasse à

20 38 %, et agité pendant 20 minutes. Après filtration, puis lavage du gâteau par 2 fois 200 cm³ d'eau distillée, les filtrats sont réunis puis additionnés de 24 g de di-tertiobutyldicarbonate. La solution est agitée à une température voisine de 20°C pendant 15 heures. Après addition d'un litre d'acétate d'éthyle, et agitation, le mélange est décanté, la phase aqueuse séparée puis amenée à pH 5 par addition de

25 38 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux concentré à 37 %. Le mélange est extrait à nouveau par 5 fois 1 litre d'acétate d'éthyle. Les extraits sont réunis puis lavés par 2 fois 1 litre d'eau saturée en chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur papier, concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 21,2 g d'acide (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(t-butyloxycarbonyl)pipéridine-3-carboxylique, sous

30 forme d'un solide brun fondant à 114°C.

La (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-3-vinylpipéridine peut être obtenue par application de la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2354771.

Exemple 2

5 Acide (3R,4R)-1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique, sel de sodium.

A une solution de 0.05 g de (3R,4R)-1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 2 cm³ de dioxane et 2 cm³ de méthanol, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 20°C, 1 cm³ de soude aqueuse 5N, puis on porte l'ensemble au reflux pendant 20
10 heures. Le mélange est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est solubilisé dans 6 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse obtenue est lavée par 2 cm³ de chlorure de méthylène, puis évaporée à sec. Le résidu est repris par 2 cm³ d'isopropanol et l'insoluble est lavé par 2 cm³ d'isopropanol puis séché pour donner 0,05 g d'acide (3R,4R)-1-[2-(thien-2-yl-thio)-
15 éthyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique, sous forme de sel de sodium.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, δ en ppm) : On observe un mélange de diastéréoisomères.

de 1,15 à 2,85 (mts : 14H) ; 2,92 (mt : 2H) ; de 3,90 à 4,00 (mt : 3H en totalité) ; de 4,45 à
20 4,70 (mt : 1H) ; 7,06 (mt : 1H) ; 7,19 (mt : 1H) ; de 7,30 à 7,50 (mt : 2H) ; de 7,55 à 7,65 (mt : 2H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (mt : 1H).

(3R,4R)-1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 0,17 g de (3R,4R)-1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-hydroxyimino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 10 cm³
25 de méthanol, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de -5°C 0,125 g de borohydrure de sodium et 0,066 g d'oxyde de molybdène. Après 5 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute à nouveau 0,125 g de borohydrure de sodium et 0,066 g d'oxyde de molybdène, puis on agite le mélange
30 réactionnel 18 heures supplémentaires à une température voisine de 20°C. Le mélange résultant est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa

d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; masse 34 g, diamètre de la colonne 2,3 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). Les fractions renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,06 g de (3R,4R)- 1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

Spectre de masse : DCI m/z=499 MH⁺ pic de base

(3R,4R)- 1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-hydroxyimino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

10 A un mélange de 1,27 g (3R,4R)- 1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 13 cm³ de pyridine, à une température voisine de 20°C, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 0,32 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le mélange est agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel résultant
15 est dilué par 130 cm³ d'eau distillée et le mélange ainsi obtenu est extrait par 50 cm³ d'acétate d'éthyle puis par deux fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par deux fois 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C.. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous
20 une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; poids de silice 160 g, diamètre de la colonne 3,5 cm), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (90/10 en volumes). Les fractions renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,1 g de (3R,4R)-1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-hydroxyimino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.
25

Spectre de masse : DCI m/z=513 MH⁺ pic de base

(3R,4R)-1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle.

A une solution de 2,23 g de bromhydrate de (3R,4R)-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle dans 350 cm³ de N-

méthylpyrrolidone anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 3,8 cm³ de diisopropyléthylamine et 1,54 g de 2-(2-bromoéthylthio)-thiophène. Après chauffage pendant 3 heures à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, versé sur 50 cm³ d'eau, on ajoute 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange obtenu est extrait par 3 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés deux fois par 50 cm³ d'eau distillée puis extrait successivement par 25 cm³ d'une solution aqueuse de HCl 1N (le pH est amené à 2), puis par 25 cm³ d'eau distillée. Les phases aqueuses sont réunies, et le pH est amené à 9 par ajout de 25 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N. La phase aqueuse résultante est extraite par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, puis 3 fois par 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm³ d'eau distillée, puis séchées sur sulfate de sodium, filtrées, et concentrées sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression de 50 kPa d'azote sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ ; diamètre 3,4 cm ; poids de silice 47 g), en éluant un mélange d'acétate d'éthyle-cyclohexane (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions renfermant le produit recherché sont réunies puis concentrées dans les conditions de ci-dessus. On obtient 1,27 g de (3R,4R)- 1-[2-(thien-2-yl-thio)-éthyl]-4-[3-oxo-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

Spectre de masse : DCI m/z=498 MH⁺ pic de base

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g

de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

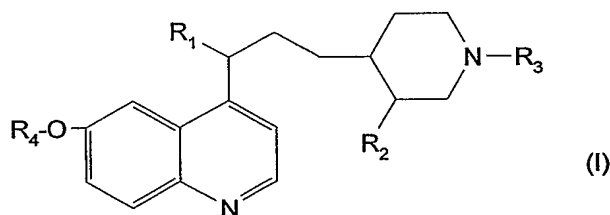
L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- Acide (3R,4R)-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-4-[3-(R,S)-amino-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-3-carboxylique..... 125 mg
- glucose qsp 2,5%
- hydroxyde de sodium qsp pH = 4-4,5
- 10 • eau ppi qsp 20 ml

REVENDICATIONS

1- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



dans laquelle :

5 R_1 est un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino, alcoyloxyamino ou alcoyl alcoyloxy amino,

R_2 représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle,

10 R_3 représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et amino], par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétéroarylthio de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et éventuellement lui même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino] ou R_3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano et amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétéroaryle de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino], et

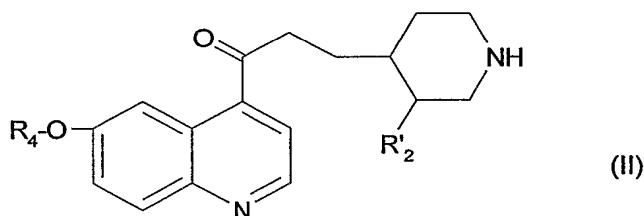
25 R_4 représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl-CH₂- ou alcynyl-CH₂- dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2

à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle dont la partie cyclique contient 3 à 8 chaînons,

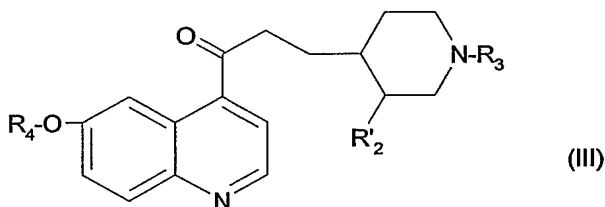
étant entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent, sauf mention spéciale, 1 à 4 atomes de carbone,

5 sous ses formes cis et trans et/ou sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges, ainsi que ses sels.

2- Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R_3 définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :

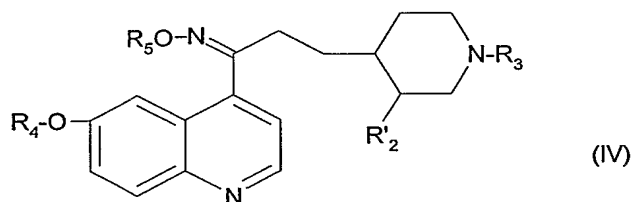


dans laquelle R_4 est défini comme dans la revendication 1 et R'_2 représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégés, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



15 pour lequel R'_2 et R_4 sont définis comme ci-dessus et R_3 est défini comme dans la revendication 1,

puis transforme le radical oxo en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel R'₂, R₃ et R₄ sont définis comme ci-dessus, et R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle,

5 puis le cas échéant réduit en amine, et éventuellement transforme en une amine monoalcoylée ou dialcoylée, ou réduit en hydroxylamine ou en alcoyloxyamine,

puis, le cas échéant, transforme le dérivé obtenu pour lequel R₁ est alcoyloxyamino par alcoylation en alcoyl alcoyloxy amino,

10 puis transforme le radical R'₂ en un radical carboxy ou carboxyméthyl, et/ou, le cas échéant, réduit le radical carboxy ainsi obtenu ou le radical carboxy protégé que peut représenter R'₂, en un radical hydroxyméthyle et éventuellement transforme celui-ci en un radical carboxyméthyle selon les méthodes habituelles,

et éventuellement transforme du produit obtenu en un sel et/ou en ses formes isomères.

15 3- Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R₃ sur la pipéridine s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :

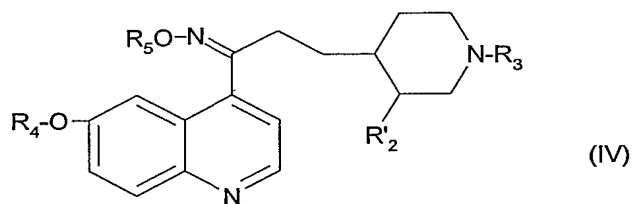


dans laquelle R₃ est défini comme dans la revendication 1 et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyloxy, un radical trifluorométhylsulfonyloxy ou p.toluènesulfonyloxy.

20 4- Un procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que lorsque R₃ représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétéroaryle tel que défini à la revendication 1, la réaction s'effectue de préférence par condensation d'un halogénure de propargyle, puis substitution de la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétéroaryle.

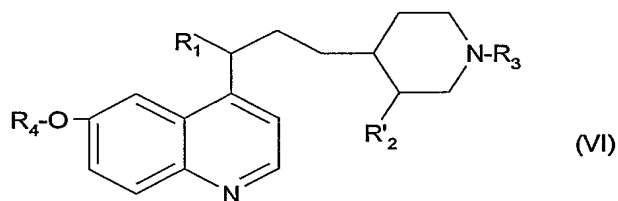
25 5- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :

36



dans laquelle R'₂, R₃, R₄ et R₅ sont définis comme dans la revendication 2 .

- 6- Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5

dans laquelle R₁ est défini comme dans la revendication 1 et R'₂, R₃ et R₄ sont définis comme dans la revendication 2.

- 7- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

10